

Helicobacter pylori 일차 제균에 실패한 환자에서 Metronidazole을 기본으로 한 사제 병합요법의 제균율: 최근 8년간에 걸친 변화 양상

서울대학교 의과대학 내과학교실, 간연구소, 서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터*
분당서울대학교병원 내과[†], 한양대학교 의과대학 미생물학교실[‡]

이정훈 · 천재희 · 박민정* · 김나영[†] · 이동호[†] · 김정목[‡] · 김주성 · 정현채 · 송인성

The Trend of Eradication Rates of Second-Line Quadruple Therapy Containing Metronidazole for *Helicobacter pylori* Infection: An Analysis of Recent Eight Years

Jeong Hoon Lee, M.D., Jae Hee Cheon, M.D., Min Jung Park, M.D.*,
Nayoung Kim, M.D.[†], Dong Ho Lee, M.D.[†], Jung Mogg Kim, M.D.[‡],
Joo Sung Kim, M.D., Hyun Chae Jung, M.D., and In Sung Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Liver Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul;
Seoul National University Hospital Health Care System*, Seoul; Department of Internal Medicine,
Seoul National University Bundang Hospital[†], Seongnam; Department of Microbiology and
Institute of Biomedical Science, Hanyang University College of Medicine[‡], Seoul, Korea

Background/Aims: Failure rates of *Helicobacter pylori* eradication treatment turned out to be exceeding 10%, causing recurrence of peptic ulcers. In the case of eradication failure, the Korean College of *Helicobacter* Research and Practice recommends quadruple therapy consisting of proton pump inhibitor, bismuth, tetracycline and metronidazole. Many reports regarding the eradication rates of quadruple therapy have been reported. However, most were limited by short follow-up periods. Hence, we evaluated the efficacy of the metronidazole containing quadruple therapy as a second line treatment from April, 1996 through July, 2004. **Methods:** Sixty-three patients were enrolled. Treatment consisted of aforementioned quadruple therapy for 1 week. Four to six weeks after completion of treatment, biopsies and CLO tests were performed to detect the presence of *H. pylori*. The patients were then followed-up with upper endoscopy once every year. **Results:** The efficacy of the quadruple therapy was 74.6% in intention-to-treat analysis and 83.9% in per protocol analysis. Eradication rates of the years 1996, 1999- 2000, 2001, and 2002-2004 were 75.0%, 93.8%, 100%, and 72.7%, respectively. **Conclusions:** Our data can not reveal the evidence of decreasing trend for eradication rate quadruple therapy of *H. pylori* in 8 years. However, eradication rate of 72.7% in recent 2 years necessitates the development of more efficient eradication regimen. (Korean J Gastroenterol 2005;46:94-98)

Key Words: *Helicobacter pylori*; Metronidazole; Quadruple therapy; Eradication rate

접수: 2004년 11월 26일, 승인: 2005년 7월 2일
연락처: 정현채, 110-744, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (02) 740-8112, Fax: (02) 743-6701
E-mail: hyunchae@plaza.snu.ac.kr

Correspondence to: Hyun Chae Jung, M.D.
Department of Internal Medicine, Liver Research Institute, Seoul
National University College of Medicine, 28 Yeongeong-dong, Jongno-
gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-740-8112, Fax: +82-2-743-6701
E-mail: hyunchae@plaza.snu.ac.kr

서 론

Helicobacter pylori (*H. pylori*)는 만성 위염 및 소화성 궤양 재발의 주요 위험인자로 다양한 제균 요법이 연구되고 있다. 또한 *H. pylori* 양성인 소화성 궤양 환자의 경우에 *H. pylori* 제균은 세계적인 표준 치료법이다. 이는 그만큼 *H. pylori*가 항생제에 노출되는 빈도가 높다는 것을 의미하며, 이에 따른 항생제 내성의 증가는 피할 수 없다. 실제로 metronidazole을 비롯한 여러 항생제에 대한 *H. pylori*의 내성이 증가되었다.¹ 우리나라에서는 *H. pylori*의 제균을 위해 프로톤펌프억제제(proton pump inhibitor; PPI)를 근간으로 metronidazole, clarithromycin, amoxicillin의 세 가지 항생제 중 두 가지를 사용하는 삼제요법이 일차 치료로 널리 쓰이고 있다. 이들 삼제요법의 제균율은 대체로 80-90%이며 나머지 10-20%는 재치료가 필요하다. 대한 *Helicobacter* 연구 학회는 일차 삼제요법에 실패한 경우 PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole로 구성된 사제요법을 1주일 간 시행할 것을 추천하고 있다. 그 동안 일차 제균 요법 및 이차 제균 요법에 대한 국내 보고들이 많았으나 대부분 단기간에 이루어진 것이어서 제균을 변화 양상에 대한 보고는 부족한 실정이다. 이번 연구는 *H. pylori*의 항생제 내성이 증가하는 상황에서 실제로 임상에서 사제 요법을 적용하였을 때 제균율의 변화를 최근 8년에 걸친 제균 성적을 통해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 4월에서 2004년 7월까지 서울대학교병원을 방문한 소화성 궤양 환자 중 일차 삼제 제균 요법 후 추적 관찰 과정에서 위내시경 생검과 신속요소분해효소 검사 결과 양성인 환자들 가운데 metronidazole을 기본으로 하는 사제 제균요법을 시행한 63명을 대상으로 하였다. 63명의 환자 중 7명의 환자가 추적 관찰 과정 중 탈락하여 최종적으로 56명이 대상이었다.

2. 방법

1) *H. pylori* 감염 판정

위내시경 검사를 통해 전정부에서 3점, 위체부에서 2점을 얻어 조직검사와 신속요소분해효소 검사를 시행하였다. 전정부와 위체부의 조직은 hematoxylin & eosin 염색과 Warthin-Starry 은염색을 시행하여 *H. pylori* 유무를 판단하였고, 전정부에서는 신속요소분해효소 검사(CLOtest®, Kimberly-Clark, USA)를 시행하여 24시간 내에 균 양성 여부를 판독하

였다. 조직검사와 CLO 검사에서 모두 양성인 경우를 양성으로 판정하였고 모두 음성인 경우를 음성으로 판정하였다.

2) 이차 제균 요법의 시행 및 효과 판정

이차 제균 요법의 약제는 bismuth 제제, PPI와 함께 두 가지 항균제를 포함한 사제 병합요법을 택하였다. Omeprazole 20 mg bid 또는 pantoprazole 40 mg bid, tripotassium dicitrate bismuthate 120 mg qid, tetracycline 500 mg qid, metronidazole 500 mg tid를 1주간 복용하였다.

이차 제균요법이 완료된 지 4주 후에 위내시경 검사를 시행하여 *H. pylori* 양성 여부를 확인하였고, 이후 6개월에서 1년 사이에 한 번, 그 후에는 1년에 한 번씩 위내시경 검사를 통해 *H. pylori* 감염 여부를 확인하였다.

3) 일차 제균요법이 이차 제균요법의 치료율에 미치는 영향

의무기록 고찰을 통해 일차 제균요법의 약제 구성, 위내시경 검사와 조직검사, 일차 제균요법 후 재치료가 시행되기까지 걸린 시간 등을 조사하였다. 또한 일차 치료에서 사용되었던 약제의 재사용 여부가 이차 제균요법의 치료율과 연관이 있는지 조사하였다.

4) 통계분석

SPSS 12.0 for windows를 이용하여 시행하였고 각 통계변량의 비교에는 Fisher's exact test와 linear by linear association을 사용하였다. 유의 수준은 0.05로 하였다.

결 과

1. 임상 특징

최종 대상 환자 56명의 연령은 26-81세, 평균 연령은 52.4세였고, 남자가 43명, 여자가 13명이었다. 궤양 위치는 십이지장 34명, 위 15명, 위와 십이지장 모두 있는 경우가 7명이었다. 궤양 활성도는 활동기가 8명, 치유기가 11명, 반혼기가 37명이었다.

일차 치료 약제는 clarithromycin을 기본으로 하는 삼제요법을 사용한 경우가 42명, metronidazole을 기본으로 하는 삼제요법을 사용한 경우가 11명이었고, 일차치료 약제를 알 수 없는 경우가 3명이었다(Table 1).

일차 제균 치료를 받은 56명 중 29명은 지속적으로 균이 양성으로 나와 이차 치료를 하였고, 18명은 일차 치료 후 제균이 되었다가 1년 이내에 균이 양성되어 이차 치료를 하였다. 9명은 1년 이후 균 양성이 되어 이차 치료를 받게 되었다.

Table 1. Characteristics of Patients Enrolled into Second-Line Quadruple Therapy

Variables	No. of patients
Total cases	63
No. of cases followed-up	56
Mean age (yr±SD)	52.4±10.9
Sex (M:F)	43:13 (3.3:1)
BGU:DU:both	15:34:7
Initial antibiotics used* (CLA:MTZ:unknown)	42:11:3

* Antibiotics used for initial eradication of *H. pylori*, in addition to amoxicillin.

BGU, benign gastric ulcer; DU, duodenal ulcer; CLA, clarithromycin; MTZ, metronidazole.

2. Metronidazole 기본 이차 사제 제균요법의 치료 효과

이차 제균요법의 치료 효과를 보기 위해 intention-to-treat (ITT) 분석을 시행했는데 총 63명 중 47명이 제균에 성공하여 제균율은 74.6%였고, per-protocol (PP) 분석에서는 56명 중 47명이 제균에 성공하여 제균율은 83.9%였다. 사제 요법에 사용되는 PPI로 omeprazole을 사용한 35명과 pantoprazole을 사용한 21명의 경우 제균율은 각각 82.9, 85.7%였고 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 환자의 연령에 따른 제균율의 차이는 50대에서 73.3%로 가장 낮았으나 연령별 유의성은 없었다.

총 56명 중 1996년에 이차 제균 치료를 받은 20명의 제균율은 75.0%, 1999년부터 2000년까지 이차 제균 치료를 받은 16명의 제균율은 93.8%, 2001년에 이차 제균 치료를 받은 9명의 제균율은 100%였고, 2002년부터 2004년까지 이차 제균 치료를 받은 11명의 제균율은 72.7%였다. 이 네 군의 선형대선험결합의 유의 확률은 0.806으로 통계 유의성은 없었다(Fig. 1).

환자들은 제균 치료 후 6개월에서 1년 사이에 위내시경 검사를 받았으며 이후 1년마다 추적 검사를 받았다. 최장 98개월, 평균 34개월의 추적 관찰을 시행하였다. 제균에 성공한 47명의 환자에서 추적 검사 중 *H. pylori* 양성으로 판명된 환자는 9명(19.1%)으로 1년 이내 재발한 경우는 3명(6.4%)이었고, 6명(12.7%)은 1년 이후에 추적 관찰에서 양성으로 나왔다.

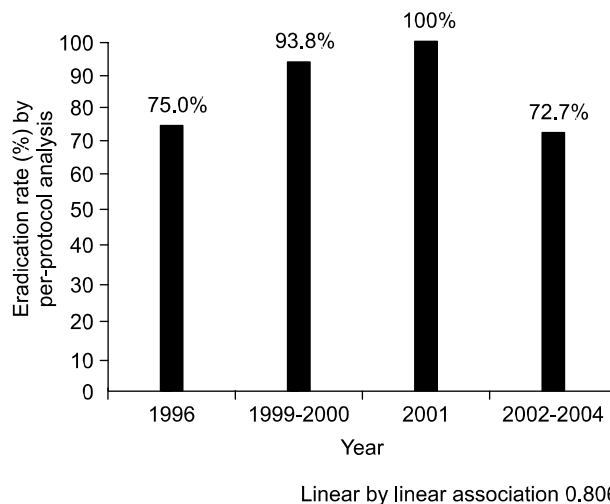


Fig. 1. Eradication rates of *Helicobacter pylori* according to years without definite evidence of decreasing trend over the observation period.

3. 일차 제균요법이 이차 제균요법의 치료율에 미치는 영향

일차 치료로 metronidazole을 기본으로 하는 삼제요법을 사용한 경우는 11명이었고 제균율은 81.8%였다. Clarithromycin을 기본으로 하는 경우는 42명이었고 제균율은 85.7%였으며 양 군 간에 제균율 차이는 없었다.

고 찰

우리나라에서는 *H. pylori*의 일차 제균 치료로 PPI를 기본으로 한 amoxicillin, clarithromycin의 1주일 삼제요법을, 제균에 실패한 경우의 이차 치료로는 PPI, bismuth, tetracycline, metronidazole의 1주일 사제요법을 표준으로 권고하고 있다.

삼제요법과 사제요법 모두 제균율을 높이기 위해 PPI를 사용하고 있는데, 삼제요법에서 PPI의 종류에 따른 제균율의 차이는 없다. 사제요법에서도 유의한 차이가 없으리라는 가정하에 이번 연구에서는 PPI로 omeprazole과 pantoprazole을 사용하였다. 그 결과 각각 82.9%와 85.7%로 제균율의 차이가 없었다. 따라서 사제요법에서도 부작용과 비용-효과면을 고려하여 PPI를 선택하면 될 것이다.

약제 내성은 *H. pylori* 제균에 있어서 중요한 인자 중 한 가지로 metronidazole과 clarithromycin에 대한 연구가 주로 실시되어 왔다. 2003년 분리된 *H. pylori* 균주에서 metronidazole은 66.2%, clarithromycin은 13.8%의 높은 내성률을 보인다.¹ 따라서 일차 제균요법이 실패했을 때는 다른 항생제를 사용해야 제균율을 높일 수 있고,² 우리나라에서는 2000년에 한 연구³에서 사제 요법으로 PPI, bismuth, tetracycline,

metronidazole을 사용한 군과 PPI, bismuth, tetracycline, clarithromycin을 사용한 군을 비교하였다. 이 두 군 간에 제균율 차이는 없었으나 일차와 이차 치료에서 모두 clarithromycin을 사용하였을 때는 75%가 제균에 실패하였다. 따라서 일차 치료로 PPI, amoxicillin, clarithromycin을 사용하는 현 상황에서 이차치료로 metronidazole을 사용하는 것이 적절하다. 이번 연구에서도 일차에서 clarithromycin을 사용하고, 이차에서 metronidazole을 사용한 경우의 제균율이 85.7%에 달해, 두 번 모두 metronidazole을 사용한 경우의 제균율인 81.8%보다 높은 경향을 보였다($p=0.67$). 결국 제균요법이 실패할 경우 다른 항생제를 사용하는 것이 제균율을 높이는 데 도움이 된다.

H. pylori 제균 치료법으로 적합한 요건을 갖추기 위해서는 PP 분석에서 90% 이상, ITT 분석에서는 80% 이상의 치료 성공률이 있어야 하며, 치료기간은 가급적 단기간인 1주일일 권장된다.^{4,5} 이번 연구에서는 PP 분석으로 83.9%, ITT 분석으로 74.6%의 제균율을 보여 위 기준에 못 미치는 면이 있다.

국내에서 발표된 무작위 전향 연구³에서는 70.4%의 제균율이 보고되었고 최근 한 보고에서는 73.1%⁶라는 낮은 제균율을 보고하고 있다. 제균율이 떨어지는 원인으로는 환자의 순응도, 지역 차이, 약제 내성률 차이, 개인 간 PPI 효과 차이, 병독 인자 중 하나인 *cagA* 등이 있다. 이 중 최근 강조되고 있는 내성률에 대한 보고들을 살펴보면 metronidazole의 경우 1994년 40.6%,⁷ 1996년 55%,⁸ 1999년 47.7%,⁷ 2003년 66.2%¹로 보고되어 이전부터 높았던 내성률이 더욱 높아지고 있다.⁹ 이번 연구에서는 이런 metronidazole 내성률 증가에 따른 연도별 제균율의 변화 양상을 보고자 하였다. 이번 연구 결과 1996년부터 2004년까지 전체적인 제균율의 감소 추세는 볼 수 없었다. 8년 동안 *H. pylori* 제균율의 추세가 항생제의 내성률 증가를 반영하지 않은 이유로 metronidazole 항생제 내성률이 실제 임상에서 제균율에 영향을 미치지 않았을 가능성과 적은 환자 수에 의한 통계 검정력의 문제를 고려할 수 있다. 일본의 연구 결과에서는 metronidazole 내성률이 실제 *H. pylori* 제균율에 영향을 주지 않았다.^{10,11} 그와는 반대로 다른 연구는 metronidazole 내성률에 따른 제균율 차이를 보여서 아직 논란의 여지가 있어 이에 대한 추후 연구가 필요한 상태다.¹² 그리고 이번 연구에는 1997년과 1998년의 제균율에 대한 자료가 부족하여 제시하지 못하였다. 또한 제균 전후의 항생제 내성률 검사가 이루어지지 않았기 때문에 실제 치료 대상 환자에서 metronidazole 내성률이 증가되었는지는 확인하지 못했다. 그러나 2002년 이후의 제균율은 72.7% (PP 분석)로 1999년과 2000년의 93.8%, 2001년의 100%의 제균율에 비해 상당히 낮다. 이상의 결과는 선행대선허결합에서 유의성을 보이는 것은 아니지만 비

교적 최근에 제균율이 저하되고 있음을 시사한다.

이전에 일차 제균요법 이후의 재발에 대한 보고들^{13,14}은 종종 있었으나 이차 제균요법 후 재발에 대한 보고는 드물었다. 이번 연구에서는 이차 제균요법 이후 재발에 대해서도 추적 관찰을 통해 알아보았다. *H. pylori*의 재발은 재활성(recrudescence)과 재감염(reinfection)으로 구분할 수 있으며 임상에서 이를 구분하는 뚜렷한 기준은 아직 없으나 대개 1년을 기준으로 삼고 있어 이번 연구에서도 이를 차용하였다. 2000년에 발표된 국내 보고³에서 이차 치료 성공 후 재발은 44명 중 4명(9.1%)이었고, 이 중 재활성은 1명(2.3%), 재감염은 3명(6.8%)이었다. 이번 연구에서는 재발이 19.1%(9/47)로 나타났고 이 중 재활성이 6.4%, 재감염은 12.7%였다.

이번 연구에서는 대한 *Helicobacter* 연구학회에서 제시한 표준 이차 제균요법을 사용하여 8년간의 제균율을 분석하였고 metronidazole 내성률 증가에 따른 제균율의 연도별 변화를 살펴보았다. 그 결과 전체적으로 PP 분석으로는 83.9%, ITT 분석으로는 74.6%의 제균율을 보였고, metronidazole 내성률 증가에 따른 제균율의 연도별 변화 추세는 관찰할 수 없었다. 그러나 최근 2년 여간의 제균율은 72.7% (PP 분석)로 낮아 80-90% 이상의 제균율을 보장해 주는 새로운 이차요법의 개발이 필요하다.

요 약

목적: *Helicobacter pylori*는 만성 위염 및 소화성 궤양, 주요 위험인자로 현재 우리나라에서는 일차 제균 치료로 삼제요법을 시행하고 있으나 제균 실패율은 10-20%에 달하고 있다. 이들에 대한 재치료로 프로톤펌프억제제(PPI), bismuth, tetracycline, metronidazole로 구성된 사제요법이 추천되고 이의 제균율이 다양하게 보고된다. 그러나 대부분 단기간에 시행된 연구들이어서 제균율 변화 양상에 대한 보고는 부족한 실정이다. 이번 연구에서는 최근 8년간에 걸친 metronidazole 기본 사제요법의 제균율 변화를 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 1996년 4월에서 2004년 7월까지 서울대학교병원을 방문한 소화성 궤양 환자들 중에서 일차 삼제 제균요법 후 추적 관찰 중 *H. pylori*가 양성인 환자 63명을 대상으로 PPI (omeprazole or pantoprazole), bismuth, tetracycline, metronidazole으로 구성된 사제요법을 1주일간 시행하였다. **결과:** 7명이 추적 관찰 과정에서 탈락되었고 사제요법의 제균율은 intention-to-treat 분석에서 74.6%, per-protocol (PP) 분석에서는 83.9%였다. 56명 중 1996년에 이차 제균 치료를 받은 20명의 제균율은 75%, 1999년부터 2000년까지 이차 제균 치료를 받은 16명의 제균율은 93.8%, 2001년에 이차 제균 치료를 받은 9명의 제균율은 100%였고, 2002

년부터 2004년까지 이차 제균 치료를 받은 11명의 제균율은 72.7%였다. 이 네 군의 선형대선형결합의 유의확률은 0.806으로 통계 유의성은 없었다. 결론: Metronidazole을 기본으로 하는 사제요법은 8년 동안의 제균율 감소 경향을 보이지는 않았으나, 최근 2년 여간의 제균율이 72.7% (PP 분석)로 낮아 80-90% 이상의 제균율을 보장해 주는 새로운 이차 요법의 개발이 필요하다.

색인단어: *Helicobacter pylori*, Metronidazole, 사제 병합 요법, 제균율

참고문헌

- Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Song IS. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients in 2003. Korean J Gastroenterol 2004;44:126-135.
- McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. Ann Intern Med 2003;139:463-469.
- Park MJ, Choi IJ, Kim JS, et al. Efficacy of quadruple therapy as retreatment regimen in *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease. Korean J Gastroenterol 2000;36:457-464.
- Guidelines for clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Gut 1997;41(suppl 2):1S-9S.
- Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:1-12.
- Choung RS, Lee SW, Kim MJ, Kim YS, Yim HJ, Kim JY. Quadruple therapy is an effective salvage regimen for *Helicobacter pylori* infection. Annual Conference of Japan-Korea joint meeting on *Helicobacter* infection 2004;1:78.
- Kim JJ, Reddy R, Lee M, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. J Antimicrob Chemother 2001;47:459-461.
- Han DS, Cho YJ, Son JH, Park KM, Kang JO. Antimicrobial resistances of *Helicobacter pylori* in Korean patients with duodenal ulcer. Korean J Gastroenterol 1997;29:727-733.
- Kim JM, Kim JS, Jung HC, Kim N, Kim YJ, Song IS. Distribution of antibiotic MICs for *Helicobacter pylori* strains over a 16-year period in patients from Seoul, South Korea. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4843-4847.
- Murakami K, Sato R, Okimoto T, et al. Efficacy of triple therapy comprising rabeprazole, amoxicillin and metronidazole for second-line *Helicobacter pylori* eradication in Japan, and the influence of metronidazole resistance. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:119-123.
- Kamada T, Haruma K, Hata J, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:245-252.
- Chi CH, Lin CY, Sheu BS, Yang HB, Huang AH, Wu JJ. Quadruple therapy containing amoxicillin and tetracycline is an effective regimen to rescue failed triple therapy by overcoming the antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:347-353.
- Lee JY, Kim W, Gwak GY, et al. Reinfection rate and clinical manifestation of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcer disease after triple therapy containing clarithromycin. Korean J Gastroenterol 2002;39:93-100.
- Kim N, Lim CN, Lim SH, et al. Establishment of an *Helicobacter pylori*-eradication regimen in consideration of drug resistance, recrudescence and reinfection rate of *H. pylori*. Korean J Med 1999;56:279-291.